

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-268882

(43) 公開日 平成8年(1996)10月15日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	弁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/12	A E D		A 6 1 K 31/12	A E D
	A C N			A C N
	A D N			A D N
	A D P			A D P
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	B

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-77522

(22) 出願日 平成7年(1995)4月3日

(71) 出願人 000231637

日本製粉株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷5丁目27番5号

(72) 発明者 川口 きよみ

神奈川県小田原市久野914

(72) 発明者 水野 隆志

神奈川県相模原市松ヶ枝町5-16

(72) 発明者 内野 敬二郎

神奈川県厚木市戸室1241-11

(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

(54) 【発明の名称】 リパーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【構成】 ヒノキチオールを有効成分として含有するリパーゼ阻害剤；上記リパーゼ阻害剤を含有する食品添加物；上記のリパーゼ阻害剤または食品添加物を配合した食品。

【効果】 安全性が高く、かつ高いリパーゼ阻害活性を有する。油脂を含む食品のリパーゼに起因する食品の劣化を防止することができ、また食品のカロリーを減少させることができる。さらに、脂質の過剰摂取による肥満や高脂血症など、近年の食生活を反映している成人病予防にも有効である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒノキチオールを有効成分として含有するリパーゼ阻害剤。

【請求項2】 請求項1に記載のリパーゼ阻害剤を含有する食品添加物。

【請求項3】 請求項1に記載のリパーゼ阻害剤または請求項2に記載の食品添加物を配合した食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、リパーゼ阻害剤、より詳しくはヒノキチオールを有効成分として含有するリパーゼ阻害剤、そのリパーゼ阻害剤を含む食品添加物及びそれらを配合した食品に関する。

【0002】

【従来の技術】食品に含まれる脂肪は、その食品原料に含まれているリパーゼや、食品中に混入した微生物由来のリパーゼにより加水分解を受け、グリセロールと遊離脂肪酸に分解される。この遊離脂肪酸は、変敗や悪臭の原因となり、食品の品質保持の観点から遊離脂肪酸の発生を抑制することが重要な課題となっている。また、近年、栄養過多等の原因による種々の成人病が増加している。このような成人病のうち、特に糖尿病、高脂血症、肥満などの予防や治療を目的として、リパーゼ阻害剤といった消化酵素に対する阻害剤が注目されてきている。さらに、食品にあらかじめ酵素に対する阻害剤を配合しておく方法が考えられている。今まで、ホスファチジルコリン (K. Taniguti 等、Bull. Facul. Agric. Meiji Univ., 73 巻, 9~26頁 (1986年))、大豆蛋白 (K. Satouchi 等、Agric. Biol. Chem., 38巻, 97~101 頁 (1974年); K. Satouchi等、Agric. Biol. Chem., 40巻, 889~897 頁 (1976年))、タンニン (S. Ahimura等、日食工 41巻, 561~564 頁 (1994年))、シャクヤク、オオレン、オオバク、ボタンビ、ゲンノショウコ、チャ、クジンなどの生薬の溶媒抽出エキス (特開昭64-90131号公報)、ピーマン、かぼちゃ、しめじ、まいたけ、ひじき、緑茶、紅茶及びウーロン茶の水抽出物 (特開平3-219872号公報)、ドッカツ、リョウキョウ、ピンロウシ、ヨバイヒ、サンベンズ、ケツメイシの抽出物 (特開平5-255100号公報) などが、リパーゼ阻害活性を有するものとして知られているが、未だ十分な効果は得られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたリパーゼ阻害活性を示し、かつ安全性の高いリパーゼ阻害剤を提供することである。本発明の目的はまた、上記リパーゼ阻害剤を含む食品添加物を提供し、さらに、それらのリパーゼ阻害剤あるいは食品添加物を配合した食品を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは、

2

安全性、有効性の点で問題点を有しない新規なリパーゼ阻害物質を見出すべく鋭意研究した結果、ヒノキチオールが強いリパーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。従って本発明は、ヒノキチオールを有効成分として含有するリパーゼ阻害剤である。本発明はまた、上記リパーゼ阻害剤を含有する食品添加物である。本発明はさらに、上記リパーゼ阻害剤あるいは食品添加物を配合した食品に関する。ヒノキチオールはツヤブリシンとも呼ばれ、天然品と合成品がある。天然品は青森ヒバが原料で、この青森ヒバを水蒸気処理し、ヒバ油を得、これからヒノキチオール粗結晶が得られる。このようにして得られたヒノキチオール粗結晶はβ-ドアラブリンとの混晶 (ほぼ1:1) であるが、β-ドアラブリンは水素添加処理によってヒノキチオールとすることができ、ヒノキチオールは、古くから広範囲の抗菌スペクトルを持つ天然物として知られ、さらに、褐変に関係する酵素に対する阻害作用 (チロシンヒドロキシラーゼ阻害、チロシナーゼ阻害) が知られている。しかしながら、ヒノキチオールが消化酵素のリパーゼを阻害することについては知られていなかった。本発明に使用するヒノキチオールは純度の高いものが望ましいが、β-ドアラブリンとの混晶であっても実用に耐え得る。ヒノキチオールは、保存料で「天然物便覧」に掲載されており、市場で入手することができる。本発明に使用するヒノキチオールは市販品でもよい。

【0005】試験例

本発明の有効成分であるヒノキチオールのリパーゼ阻害活性について試験を行った。その方法及び結果を説明する。ヒノキチオール (東京化成製) を使用して、各種濃度のヒノキチオール溶液を調製した。基質溶液として0.1 mMの4-メチルウンベリフェリルオレエートを含むMcIlvaine 緩衝液 (0.1 M, pH 7.4) を使用し、酵素液として豚膵由来リパーゼ (SIGMA製) を使用した。基質溶液0.1 ml、ヒノキチオール溶液 10 μl、酵素液 50 μl 及びMcIlvaine 緩衝液 40 μl で全量0.2 ml として、温浴中 37℃で20分間反応させた。反応終了後、0.1 N HCl 1.0 mlを反応液に加えて酵素反応を止め、次にクエン酸ナトリウム溶液で反応液をpH4.3に調製した後、リパーゼにより基質から生成した4-メチルウンベリフェロンの蛍光を励起波長 320 nm、蛍光波長 450 nmで定量した。なお、対照としてはヒノキチオール溶液無添加で同様に試験した。各検体における阻害率 (%) を、 $[(\text{対照の蛍光強度} - \text{各検体の蛍光強度}) / \text{対照の蛍光強度}] \times 100$ より求めた。その結果を下記表1にまとめる。ヒノキチオールは12.5 μg/mlの濃度で77%という強いリパーゼ阻害率を示した。

【0006】

【表1】

ヒノキチオールの 添加量 ($\mu\text{g/ml}$)	阻害率 (%)
100	88
50	84
25	80
12.5	77

【0007】本発明のリパーゼ阻害剤は、その有効成分であるヒノキチオールの他に添加剤を含んでもよい。また有効成分であるヒノキチオールは適当な助剤とともに任意の形態に製剤化して、経口または非経口投与が可能なりパーゼ阻害剤とすることができる。さらに、本発明のリパーゼ阻害剤は、他の有効成分を含んでいてもよい。

【0008】以下に、本発明のリパーゼ阻害剤の投与方法、投与量及び製剤化の方法を示す。本発明のリパーゼ阻害剤は、経口及び非経口投与のいずれも使用可能であり、経口投与する場合は、軟・硬カプセル剤又は錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤として投与される。非経口投与する場合は、注射剤、点滴剤及び固体状または懸濁粘稠液状として持続的な粘膜吸収が維持できるように坐薬のような剤型で投与され得るが、局所組織内投与、皮内、皮下、筋肉内及び静脈内注射、局所への塗布、噴霧、坐剤、膀胱内注射などの外用的投与方法等も用いることができる。投与量は、投与方法と病気の悪性度、患者の年齢、病状や一般状態、病気の進行度等によって変化し得るが、大人では通常、1日当たり有効成分として0.5～5,000mg、大人では通常、0.5～3,000mgが適当である。本発明のリパーゼ阻害剤の有効成分の割合は、剤型によって変更され得るが、通常、経口または粘膜吸収に投与されるとき、約0.3～15.0重量%が適当であり、非経口投与されるときは、ほぼ0.01～10重量%が適当である。また、本発明のリパーゼ阻害剤の製剤化に当たっては、常法に従い、水溶液、油性製剤などにして、皮下あるいは静脈注射用製剤とすることができる。他、カプセル剤、錠剤、細粒剤等の剤型に製剤化して経口用に供することができる。

【0009】また、有効成分に長時間の保存に耐える安定性及び耐酸性を付与して薬効を完全に持続させるために、更に医薬的に許容し得る被膜を施して製剤化すれば、すぐれた安定性を有するリパーゼ阻害剤とすることができる。本発明のリパーゼ阻害剤の製剤化に用いられる界面活性剤、賦形剤、滑沢剤、佐剤及び医薬的に許容し得る被膜形成物質等を挙げれば、次の通りである。本発明のリパーゼ阻害剤の崩壊、溶出を良好ならしめるために、界面活性剤、例えばアルコール、エステル類、ポリエチレングリコール誘導体、ソルビタンの脂肪酸エステル類、硫酸化脂肪アルコール類等の1種又は2種以上

を添加することができる。また、賦形剤として、例えば、蔗糖、乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニト、軽質無水珪酸、アルミン酸マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、合成珪酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の1種又は2種以上を組み合わせる添加することができる。

【0010】滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等を1種または2種以上添加することができる。また矯味剤及び矯臭剤として、食塩、サッカリン、糖、マンニト、オレンジ油、カンゾウエキス、クエン酸、ブドウ糖、メントール、ユーカリ油、リンゴ酸等の甘味剤、香料、着色剤、保存料等を含有させてもよい。懸濁剤、湿潤剤のような佐剤としては、例えば、ココナッツ油、オリーブ油、ゴマ油、落花生油、乳酸カルシウム、ベニバナ油、大豆リン脂質等を含有させることができる。また、被膜形成物質としては、セルロース、糖類等の炭水化物誘導体として酢酸フタル酸セルロース(CAP)、またアクリル酸系共重合体、二塩基酸モノエステル類等のポリビニル誘導体としてアクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体が挙げられる。また、上記被膜形成物質をコーティングするに際し、通常使用されるコーティング剤、例えば可塑剤の他、コーティング操作時の薬剤相互の付着防止のための各種添加剤を添加することによって被膜形成剤の性質を改良したり、コーティング操作をより容易ならしめることができる。

【0011】本発明のリパーゼ阻害剤はまた、食品、健康食品に配合することができ、食品添加物の成分とすることもできる。食品中に配合する場合は、食品に対して有効成分として0.0001～15重量%、特に0.001～10重量%配合することが好ましいが、食品の種類によって、上記の範囲よりも少なく、または多く配合することができる。例えば、錠剤やビスケット等の補助食用の食品に配合するときは、15重量%以上配合させることができる。本発明のリパーゼ阻害剤あるいは食品添加物を配合させる食品の種類はいかなるものであってもよく、例えば、パン、麺、ビスケット、ホットケーキ、錠剤等の澱粉含有食品の他、ドレッシング、ドリンク等を挙げることができる。

【0012】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明する。

実施例1 (錠剤及び錠剤)

卵殻カルシウム108g、ピロリン酸第二鉄2g、アスコルビン酸40g、微結晶セルロース40g、還元麦芽糖285g、ヒノキチオール0.05gをミキサーによって常法により混和した後、打錠し、錠剤及び錠剤を製造した。

実施例2 (ビスケット)

5

小麦粉120g、ヒノキチオール0.012g、砂糖35g、ショートニング15g、全卵粉1.5g、食塩1g、炭酸水素ナトリウム0.6g、炭酸アンモニウム0.75g、水20gを用いて、常法によりドウを作成し、成型、焙焼してビスケットを製造した。

【0013】実施例3（パン）

小麦粉3kg、ヒノキチオール3g、イースト60g、イーストフード3g、砂糖150g、食塩60g、ショートニング150g、脱脂粉乳60g、水2070gを用いて、常法によりドウを作成し、成型、焙焼してパンを製造した。

実施例4（麺）

6

準強力小麦粉に対して、0.1重量%のヒノキチオール、34重量%の水、1重量%の食塩及び1重量%のかんぷんを加えたものを、12分間混捏した後、麺機にて数回圧延、成形して、中華麺の生麺帯、生麺線を得た。

【0014】

【発明の効果】本発明のリパーゼ阻害剤は、安全性が高く、かつ高いリパーゼ阻害活性を有する。油脂を含む食品のリパーゼに起因する食品の劣化を防止することができる。また食品のカロリーを減少させることができる。さらに、脂質の過剰摂取による肥満や高脂血症など、近年の食生活を反映している成人病予防にも有効である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 2 3 L	3/3499		A 2 3 L	3/3499
C 1 2 N	9/99		C 1 2 N	9/99